

УДК 616.127-005.4-089-008.6:616.36

## **ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

В.А. Непомнящих, В.В. Ломиворотов, М.Н. Дерягин, Л.Г. Князькова, М.А. Новиков, В.Н. Ломиворотов

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

cpsc@meshalkinclinic.ru

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, оксидативный стресс, полиорганная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

Известно, что синдром полиорганной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) сопровождается выраженным оксидативным стрессом и эндогенной интоксикацией [14]. Оксидативный стресс, как причина и следствие полиорганной дисфункции, возникает вследствие гипоксии и сопровождается избыточной генерацией активных форм кислорода, которые оказывают непосредственное повреждающее действие на белки и липиды биологических мембран, а также, реагируя с полиненасыщенными жирными кислотами, инициируют цепную реакцию их перекисидации [12]. Высокая интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) при полиорганной недостаточности приводит к прогрессированию структурных повреждений биологических мембран с дальнейшим усугублением нарушений функциональных систем организма [15].

Основной причиной эндогенной интоксикации является системная воспалительная реакция, ведущая к образованию многочисленных эндогенных токсических субстратов, включающих продукты протеолиза, циркулирующие иммунные комплексы, биогенные амины и цитокины [10, 17]. Эндотоксины, обладая высокой биологической активностью, оказывают повреждающее действие на жизнедеятельность всех систем и органов, усиливают функциональную несостоятельность основных систем гомеостаза при полиорганной дисфункции [13, 14].

Отметим, что при ряде заболеваний (острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Рейтера, ожоговая болезнь) между показателями оксидативного стресса и эндогенной интоксикацией найдены определенные зависимости [3, 11]. Это позволило многим авторам рассматривать содержание токсичных метаболитов ПОЛ не только как показатель интенсивности липоперекисидации, но и в качестве биохимических маркеров эндотоксикоза. С другой стороны, доказано, что токсическое воздействие эндогенных субстанций сопровождается ухудшением микроциркуляции с формированием циркуляторной гипоксии, ведущей к повышению проницаемости биологических мем-

бран и набуханию митохондрий. В этих условиях повышается вероятность утечки электронов из дыхательной цепи с одно- и трехэлектронным восстановлением кислорода, что в свою очередь может приводить к образованию высокореакционных форм кислорода, способных индуцировать процессы перекисидации липидов в биологических мембранах [6]. Следовательно, эндогенные токсины наряду с прямым повреждающим действием на клеточные структуры, способны предопределять активацию процессов ПОЛ, тем самым индуцируя развитие оксидативного стресса.

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют, что, с одной стороны, оксидативный стресс может быть фактором генерации эндогенной интоксикации, с другой – токсическое влияние эндогенных субстанций способно интенсифицировать перекисидацию липидов. Тем не менее, несмотря на имеющиеся сведения, очевидно, что данные о патогенетической значимости интенсификации ПОЛ в развитии эндогенной интоксикации, также как и роли эндогенных токсинов в активации оксидативного стресса у больных ИБС с явлениями полиорганной недостаточностью практически отсутствуют.

В связи с этим нам представлялось актуальным исследовать показатели окислительного стресса и эндогенной интоксикации, а также закономерности их изменений у больных ИБС с синдромом полиорганной дисфункции после реваскуляризации миокарда.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследовано 27 больных ИБС в возрасте  $55,1 \pm 10,1$  года (функциональный класс по NYHA  $3,0 \pm 0,6$ ), имеющих признаки полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после аорто- и маммарокоронарного шунтирования. Все пациенты были оперированы под общим обезболиванием в условиях искусственного кровообращения (ИК). У 7 пациентов реваскуляризация миокарда сочеталась с пластикой постинфарктной аневризмы левого желудочка, у 14 – с

протезированием или пластикой клапанов сердца. Время ИК составило  $162,2 \pm 67$  мин, продолжительность окклюзии аорты –  $104,7 \pm 46,7$  мин.

Интенсивность ПОЛ и антиоксидантной защиты липидов (АОЗ) изучали по показателям малонового диальдегида, сопряженных триенов, церулоплазмينا и каталазы плазмы [1, 4, 5, 7]. В качестве интегрального показателя эндогенной интоксикации исследовали вещества средней молекулярной массы («средние молекулы»), большинство из которых входят в группу соединений с молекулярной массой в диапазоне 500–5000 дальтон [9]. Определение концентраций «средних молекул» проводили спектрофотометрическим методом, используя длину волны 254 ( $MCM_{254}$ ) и 280 ( $MCM_{280}$ ) нм [2]. Для диагностики и оценки проявлений полиорганной недостаточности (ПОН) была использована система SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [18].

Показатели оксидативного стресса и «средних молекул», а также суммарный индекс тяжести ПОН изучали при поступлении, в первые, 3-и–4-е и на 10–12-е сутки после кардиохирургического вмешательства. Анализ данных проводили с помощью программы «Statistica 5.5», используя t-тест для двух зависимых выборок, а также коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция при  $P < 0,05$ . Исследования выполнены в соответствии с этическими стандартами биоэтического комитета ФГУ «ННИИПК Росмедтехнологий».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей оксидативного стресса в первые сутки после операции выявлено, что концентрации СТ и МДА увеличивались на 84,7 и 16,3%. Содержание ЦП снижалось на 28,3%, активность КТ повышалась на 28,2%. Изучение показателей эндогенной интоксикации показало, что концентрация  $MCM_{254}$  и  $MCM_{280}$  увеличилась на 34,5 и 23,9% по сравнению с дооперационными данными (табл. 1). Характерно, что в этот же период суммарный показатель тяжести полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) имел выраженное повышение до  $6,85 \pm 0,94$  балла с преобладанием сердечно-сосудистой и легочной недостаточности (табл. 2).

Следовательно, в первые сутки после операции на фоне выраженных проявлений полиорганной дисфункции отмечено существенное повышение интенсивности ПОЛ и антиперекисного звена системы АОЗ с подавлением ее антирадикального компонента. Характерно, что в этот же период выявлено умеренное увеличение показателей

«средних молекул» крови, свидетельствовавшее о развитии эндогенной интоксикации.

На 3-и–4-е сутки после операции концентрация СТ уменьшалась, оставаясь повышенной на 69,3%. Содержание МДА увеличивалось, превосходя дооперационный уровень на 37,7%. Уровень ЦП повышался, достигая дооперационных значений. Активность КТ незначительно увеличивалась, превышая исходные показатели на 35,1%. При исследовании «средних молекул» выявлено, что показатели  $MCM_{254}$  и  $MCM_{280}$  увеличивались, превышая исходный уровень на 43,3 и 27,1% (табл. 1). В этот же период суммарный показатель тяжести ПОН снижался до  $2,64 \pm 0,66$  балла с превалированием коагуляционных нарушений и сердечно-сосудистой недостаточности (табл. 2).

Таким образом, на 3-и–4-е сутки после операции тяжесть синдрома ПОН заметно снижалась. В этот же период динамика показателей пероксидации липидов свидетельствовала, что у пациентов сохранялась высокая интенсивность ПОЛ и антиперекисного звена АОЗ с увеличением активности ее антирадикальной составляющей. При исследовании концентрации «средних молекул» установлено их повышение, что указывало на некоторое усиление эндотоксинемии по сравнению с предыдущим этапом.

На 10–12-е сутки после операции исследование процессов ПОЛ выявило дальнейшее понижение содержания СТ, а также увеличение уровня МДА. При этом концентрация СТ превышала дооперационные значения на 35%, содержание МДА было увеличено на 41,3%. Уровень ЦП соответствовал исходным значениям. Активность КТ существенно снижалась и достигала дооперационных показателей. При изучении показателей «средних молекул» установлено их снижение по сравнению с предыдущим этапом. Тем не менее, содержание  $MCM_{254}$  и  $MCM_{280}$  оставалось увеличенным, превышая дооперационные значения на 32,1 и 15,9% (табл. 1). В это же время суммарный показатель тяжести ПОН равнялся  $2,79 \pm 0,67$  балла с преобладанием почечной и сердечно-сосудистой недостаточности (табл. 2).

Следовательно, на 10–12-е сутки после операции тяжесть полиорганной дисфункции у больных практически не изменялась и соответствовала предыдущему периоду. При исследовании оксидативного стресса выявлено, что у больных имелось некоторое уменьшение интенсивности ПОЛ и антиперекисного звена системы АОЗ с дальнейшим увеличением активности ее антирадикальной составляющей. В этот же период показатели «средних молекул» заметно снижались, оставаясь, тем не менее, достоверно повышенными по сравнению с исходным уровнем, свидетельствуя о наличии эндогенной интоксикации.

Таблица 1

**Показатели оксидативного стресса и эндогенной интоксикации у больных ИБС с полиорганной дисфункцией в послеоперационном периоде**

| Показатели               | Сутки                    |                          |                           |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                          | первые (n=27)            | 3-и–4-е (n=13)           | 10–12-е (n=19)            |
| <b>СТ</b>                |                          |                          |                           |
| ед. опт. пл.             | 0,98±0,47<br>1,81±1,06*  | 1,14±0,53<br>1,93±0,79*  | 1,0±0,47<br>1,35±0,49*    |
| Δ%                       | +84,7                    | +69,3                    | +35                       |
| <b>МДА</b>               |                          |                          |                           |
| нмоль/мл                 | 6,52±1,19<br>7,58±2,56*  | 6,82±0,96<br>9,39±3,0*   | 6,39±1,1<br>9,03±3,3*     |
| Δ%                       | +16,3                    | +37,7                    | +41,3                     |
| <b>ЦП</b>                |                          |                          |                           |
| г/л                      | 0,46±0,12<br>0,33±0,09*  | 0,48±0,12<br>0,45±0,10   | 0,47±0,12<br>0,47±0,15    |
| Δ%                       | -28,3                    | -6,2                     | 0                         |
| <b>КТ</b>                |                          |                          |                           |
| мкат/л                   | 96,3±35,7<br>123,5±22,1* | 77,3±25,6<br>103,9±15,4* | 97,1±35,8<br>100,1±30,6   |
| Д%                       | +28,2                    | +35,1                    | +3,1                      |
| <b>МСМ<sub>254</sub></b> |                          |                          |                           |
| усл. ед.                 | 0,29±0,04<br>0,39±0,087* | 0,30±0,051<br>0,43±0,17* | 0,28±0,041<br>0,37±0,14*  |
| Δ%                       | +34,5                    | +43,3                    | +32,1                     |
| <b>МСМ<sub>280</sub></b> |                          |                          |                           |
| усл. ед.                 | 0,46±0,11<br>0,57±0,16*  | 0,48±0,13<br>0,61±0,21*  | 0,44±0,087<br>0,51±0,092* |
| Δ%                       | +23,9                    | +27,1                    | +15,9                     |

В первой строке – показатели больных до операции, обследованных на данном этапе. Во второй строке – показатели, соответствующие этапу обследования. \*  $P < 0,05$  различия достоверны по сравнению с показателями до операции

Таким образом, вышеприведенные результаты свидетельствуют, что полиорганная недостаточность сопровождается, с одной стороны, активацией оксидативного стресса, с другой – развитием эндогенной интоксикации. Полученные данные вполне объяснимы глобальной гипоперфузией и гипоксией, характерных для полиорганной несостоятельности, которые приводят к увеличению образования свободных радикалов, а также развитием системного воспалительного ответа с увеличением синтеза продуктов патологического обмена. В этой связи определенный интерес представляют данные корреляционного анализа между показателями пероксидации липидов и эндотоксикоза. При этом выявлена прямая зависимость уровня СТ с величиной МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub> в первые, 3-и–4-е и 10–12-е сутки после операции, а также прямая взаимосвязь МДА с уровнем МСМ<sub>280</sub> на 10–12-е сутки после операции (табл. 3). Следовательно, повыше-

ние уровня СТ и МДА происходит параллельно с увеличением в организме концентраций «средних молекул». Это означает, что по мере повышения синтеза первичных и вторичных продуктов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот увеличивается интенсивность эндогенной интоксикации. Таким образом, можно полагать, что активация процессов свободнорадикального окисления липидов является одним из ключевых звеньев в развитии эндотоксикоза у больных ИБС, свидетельствуя о патогенетической взаимосвязи избыточной липопероксидации и эндогенной интоксикации при полиорганной недостаточности после операции на открытом сердце.

Отметим, что при проведении статистического анализа была также установлена обратная корреляционная связь между показателями ЦП и МСМ<sub>254</sub> в первые сутки после операции (табл. 3). Следовательно, уменьшение антирадикального

Таблица 2

**Тяжесть и структура полиорганной недостаточности у больных ИБС  
в послеоперационном периоде**

| Показатели                                                | Сутки         |                |                |
|-----------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|
|                                                           | первые (n=27) | 3-и–4-е (n=13) | 10–12-е (n=19) |
| Суммарный показатель тяжести ПОН (по шкале SOFA), баллы   | 6,85±0,94     | 2,64±0,66      | 2,79±0,67      |
| Дыхание (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )             |               |                |                |
| баллы                                                     | 1,6±1,0       | 0,09±0,3       | 0,37±1,0       |
| %                                                         | 23,3          | 3,5            | 13,3           |
| Сердечно-сосудистая система (гипотензия или кардиотоники) |               |                |                |
| баллы                                                     | 2,1±1,6       | 0,8±1,4        | 0,55±0,94      |
| %                                                         | 30,7          | 30,3           | 19,7           |
| Печень (билирубин крови)                                  |               |                |                |
| баллы                                                     | 0,44±0,7      | 0,08 ±0,29     | 0,20±0,41      |
| %                                                         | 6,4           | 3,0            | 7,2            |
| Коагуляция (количество, тромбоцитов)                      |               |                |                |
| баллы                                                     | 1,21±1,0      | 0,92±0,9       | 0,11±0,32      |
| %                                                         | 17,7          | 34,8           | 3,9            |
| ЦНС (шкала комы Глазго)                                   |               |                |                |
| баллы                                                     | 0,27±0,7      | 0,08±0,25      | 0,42±1,0       |
| %                                                         | 3,9           | 3,0            | 15,0           |
| Почки (креатинин крови или объем мочеотделения)           |               |                |                |
| баллы                                                     | 1,23±0,65     | 0,67±0,79      | 1,14±0,86      |
| %                                                         | 18,0          | 25,4           | 40,9           |

% органная дисфункция, выраженная в процентах по отношению к суммарному показателю тяжести ПОН

Таблица 3

**Корреляция между показателями оксидативного стресса и эндогенной интоксикации**

| Показатели              | Коэффициент Пирсона |               |               |
|-------------------------|---------------------|---------------|---------------|
|                         | первые сутки        | 3-и–4-е сутки | 10–12-е сутки |
| СТ и MCM <sub>254</sub> | 0,73*               | 0,75*         | 0,76*         |
| СТ и MCM <sub>280</sub> | 0,85*               | 0,88*         | 0,57*         |
| МД и MCM <sub>254</sub> | 0,43                | 0,45          | 0,35          |
| МД и MCM <sub>280</sub> | 0,28                | 0,48          | 0,52*         |
| КТ и MCM <sub>254</sub> | 0,13                | 0,17          | 0,16          |
| КТ и MCM <sub>280</sub> | 0,24                | 0,19          | 0,30          |
| ЦП и MCM <sub>254</sub> | -0,51*              | -0,16         | 0,02          |
| ЦП и MCM <sub>280</sub> | -0,12               | -0,13         | 0,12          |

\* достоверность различий при  $P < 0,05$

влияния ЦП приводит к прогрессированию эндогенной токсинемии, указывая на ингибирующую роль ферментативного звена антиоксидантной си-

стемы на синтез конечных и промежуточных продуктов патологического обмена. Однако несомненно, что патофизиологические механизмы синдро-

ма эндогенной интоксикации являются более сложными и связаны не только с активацией ПОЛ или снижением антиоксидантной защиты. Доказано, что при многих заболеваниях, включая полиорганную недостаточность, развитию эндотоксикоза предшествует длительный системный воспалительный ответ, ведущий к активации протеолитических процессов с увеличением образования эндогенных токсических веществ [13]. С другой стороны, немаловажно, что степень эндогенной интоксикации зависит не только от скорости образования эндогенных токсинов, но и от величины их печеночного клиренса, определяемого в большей мере активностью цитохром Р-450-зависимой монооксигеназной системой печени [16]. Отметим, что результаты корреляционного анализа указывают не только на индуцирующий эффект оксидативного стресса в развитии эндогенной интоксикации, но и на существенную роль эндогенных токсических субстратов в интенсификации оксидативного стресса. Это вполне объяснимо, так как эндотоксины, обладая высокой биологической активностью, способны изменять проницаемость клеточных мембран, предопределяя тем самым активацию процессов ПОЛ [6].

Выявленные взаимосвязи изменений метаболитов ПОЛ с концентрацией «средних молекул» имеют определенную диагностическую ценность, свидетельствуя о возможности использования показателей СТ и МДА как объективного критерия оценки степени тяжести эндогенной интоксикации. Более того, обнаруженные закономерности между интенсивностью оксидативного стресса и эндогенной интоксикации имеют существенное клиническое значение, показывая, что уменьшение перекисидации липидов может сопровождаться снижением уровня эндогенных токсинов, а следовательно, уменьшением их повреждающего действия на клеточные структуры.

В этой связи особый интерес приобретают методы, ограничивающие интенсивность свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран и в частности применение антиоксидантов. Так, Е.С. Трубициной (2006) было показано, что использование антиоксидантного препарата нового поколения мексидола у больных ИБС с низкой фракцией выброса приводило к достоверному снижению уровня метаболитов ПОЛ, сопровождаясь при этом уменьшением количества послеоперационных осложнений, связанных, в том числе и с воздействием эндогенных токсинов [8]. Можно предположить, что дальнейшие исследования в этом направлении позволят объективно оценить эффективность антиоксидантной терапии в плане снижения не только интенсивности оксидативного стресса, но и эндотоксинемии у больных ИБС с полиорганной недостаточностью в послеоперационном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Для полиорганной недостаточности после реvascularизации миокарда характерны интенсификация оксидативного стресса и развитие эндогенной интоксикации.
2. Активация процессов ПОЛ патогенетически связана с эндотоксикозом, являясь одним из ключевых звеньев его развития.
3. Эндогенные токсические субстраты оказывают потенцирующую роль в интенсификации оксидативного стресса.
4. Показатели СТ и МДА объективно отражают степень тяжести эндогенной интоксикации и могут быть использованы как информативный тест для оценки ее тяжести у больных ИБС с полиорганной недостаточностью.
5. Снижение оксидативного стресса с помощью антиоксидантной терапии является весьма перспективным методом с целью уменьшения эндогенной токсинемии и нуждается в дальнейшем изучении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. // Вопросы медицинской химии. 1989. № 1. С. 127–131.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. // Лаб. дело. 1984. № 3. С. 138–140.
3. Глыбочко П.В., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. // Вестник дерматологии и венерологии. № 2. 2006. С. 30–39.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск, 1982. С. 198–200.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.И. // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.
6. Скулачев В.П. // Соровский Образовательный Журнал. 2001. Т. 7, № 6. С. 4–10.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью титобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М., 1977. С. 66–68.
8. Трубицина Е.С. Применение антиоксиданта мексидола у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
9. Хайменов А.Я., Щербинин Р.Л. // Мор. мед. журн. 2000. № 6. С. 23–25.
10. Шеянов Г.Г., Мазанкова Л.Н., Мухина Ю.Г., Курохтина И.С. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2006. № 3. С. 53–60.
11. Яворская В.А., Белоус А.М., Мохамед А.Н. // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. № 1. С. 48–51.
12. Andresen H., Requeira H., Leighton F. // Rev. Med. Chil. 2006. V. 134, № 5. P. 649–656.
13. Bone R., Grodzin C., Balk R. // CHEST. 1997. V. 112. P. 235–243.

14. Hinder F., Tubbe H., Van Aken H. et al. // *Critical care medicine*. 2003. V. 31, № 3 P. 903–909.
15. Motoyama T., Okamoto K., Kukita I. et al. // *Crit. Care Med*. 2003. V. 31, № 4. P. 1048–1052.
16. Nebert D., Russell D. // *Lancet*. 2002. V. 360, № 9340. P. 1155–1162.
17. Nyström P.O. // *J. Antimicrobial Chemother.* 1998. V. 41. Suppl. A. P. 1–7.
18. Vincent J. // *Sepsis*. 1997. V. 1, № 1. P. 53–54.

PATHOGENESIS OF OXIDATIVE STRESS AND  
ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE PRESENCE  
OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME  
IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

V.A. Nepomniashchikh, V.V. Lomivorotov,  
M.N. Deryagin, L.G. Kniazkova, M.A. Novikov,  
V.N. Lomivorotov

We have examined 27 patients with multiple dysfunction syndrome after coronary artery bypass grafting. Endo-

genous intoxication (EI) level was estimated by middle mass molecules (MMM) concentration, oxidative stress (OS) are fixed by malonic dialdehyd (MD), conjugate triens (CT), ceruloplasmin (CP) and catalase activity. Significant intensification of lipid peroxidation and EI were recorded on the first day after surgical intervention.

On the 3–4<sup>th</sup> day after surgical intervention the increasing of EI with high OS was fixed. On the 10–12th day the decreasing of lipid peroxidation and EI were marked. Correlation analysis revealed the direct connection of the indices between MD, CT and MMM-levels. Consequently, lipid peroxidation activation is an important pathogenetic link of endotoxic evolution which in its turn the form level amplifier of oxidative stress activation.

CT and MD-level indices can be used as the informative test for appraisal patients with multiple organ dysfunction syndrome after myocardial revascularization.

Key words: endogenous intoxication, oxidative stress, multiple organ dysfunction syndrome, coronary artery disease.